Nanocoll

GE HEALTHCARE

OEMéd

Composition
Principe actif: Albumine humaine sous forme de particules nanocolloïdes à 0,5 mg/flacon-ampoule.

Excipients: Chlorure stanneux, glucose, poloxamère 238 (Pluronic F-88), phosphate disodique et phytate de sodium.

Spécifications de la suspension injectable prête à l'emploi
Volume: 1–5 ml.

pH: 6,9–7,9.

Aspect: limpide.

[^{99m}Tc]: albumine ≥95%.

[^{99m}Tc]: libre ≤5%.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Trousse de marquage pour la préparation de particules nanocolloïdes d'albumine marquées au ^{99m}Tc pour la scintigraphie de la moelle osseuse et du système lymphatique. Lyophilisat pour la fabrication d'une suspension injectable.

1 flacon-ampoule contient dans 18,45 mg de substance sèche stérile et apyrogène:

0,50 mg d'albumine humaine sous forme de particules nanocolloïdes d'une taille de <80 nm, 0,20 mg de chlorure stanneux dihydraté, 0,25 mg de phytate de sodium, 0,50 mg de phosphate disodique, 2,00 mg de poloxamère 238 (Pluronic F-88) et 15,00 mg de glucose.

La préparation est mise en bouteille sous azote.

Indications/Possibilités d'emploi

Radiodiagnostic après marquage avec une solution injectable de pertechnétate[^{99m}Tc] de sodium pour:

– scintigraphie de la moelle osseuse (Nanocoll n'est pas indiqué pour l'examen de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse);

– visualisation scintigraphique des zones inflammatoires sauf celles de la région abdominale;

– scintigraphie lymphatique pour déterminer l'intégrité du système lymphatique et pour différencier les obstructions veineuses et lymphatiques.

Posologie/Mode d'emploi
Mode d'emploi

La préparation marquée au ^{99m}Tc prête à l'emploi est administrée pour la scintigraphie de la moelle osseuse sous forme d'injection intraveineuse unique, et sous forme d'injection sous-cutanée unique pour la scintigraphie du système lymphatique.

En cas de besoin, la suspension colloïdale devra être re-homogénéisée dans la seringue immédiatement avant l'injection, en agitant légèrement tout en évitant la formation de mousse.

Posologie chez l'adulte
Chez l'adulte avec un poids corporel moyen de 70 kg, les doses recommandées sont les suivantes:

Administration intraveineuse
– Pour la scintigraphie de la moelle osseuse: 200–500 MBq. La scintigraphie de la moelle osseuse peut commencer 30 minutes après l'injection. Un temps d'attente de 60 à 90 minutes après l'injection améliore le rapport entre l'activité de la moelle osseuse et l'activité de fond. Un réglage plus étroit de la fenêtre, de 15%, est recommandé afin de minimiser la diffusion due au foie et à la rate. Le réglage asymétrique de la fenêtre sert à réduire l'effet Compton grâce à l'utilisation de la partie supérieure du pic d'énergie à 140 keV.

– Pour la scintigraphie des zones inflammatoires: 400–500 MBq. L'acquisition dynamique d'images peut être réalisée immédiatement après l'injection pour la scintigraphie des zones inflammatoires. Les images statiques comportent une acquisition précoce 15 minutes après l'injection et une acquisition 30 à 60 minutes après l'injection qui correspond à la phase d'élimination.

Administration sous-cutanée
– Pour la scintigraphie du système lymphatique, selon le site d'injection et l'intervalle entre l'injection et la scintigraphie: 20 à 100 MBq dans un volume de 0,2 à 0,3 ml par site d'injection. La valeur critique se situe à un volume maximal de 0,5 ml par injection. L'injection est administrée par voie sous-cutanée après avoir contrôlé par aspiration qu'aucun vaisseau n'a été accidentellement touché. Pour la lymphoscintigraphie des membres inférieurs, l'acquisition dynamique d'images peut être réalisée immédiatement après l'injection, les images statiques peuvent être acquises 30 à 60 minutes après l'injection ou également plusieurs heures plus tard.

– La lymphoscintigraphie parasternale se fait en série, soit après des injections répétées à plusieurs heures d'intervalle. Il faudra masquer les rayonnements issus de l'activité résiduelle au site d'injection s'ils se trouvent dans le champ de la caméra.

Posologie chez le patient âgé
Les mêmes recommandations posologiques sont valables pour le patient âgé.

Posologie chez l'enfant
Chez l'enfant, la dose est adaptée en fonction du poids corporel ou de la surface du corps, calculée comme fraction de la dose moyenne chez l'adulte. En fonction du poids corporel, appliquer les coefficients suivants à la dose prévue pour l'adulte:

3 kg = 0,10	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78

4 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
6 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
8 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52–54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56–58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60–62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64–66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

En cas de besoin, la préparation technétiée sera diluée avec du sérum physiologique.

Chez le très jeune enfant (de moins de 1 an), il faudra appliquer une dose minimale de 20 MBq (scintigraphie de la moelle osseuse) afin d'obtenir des images de qualité satisfaisante. Chez l'enfant, le produit peut être dilué jusqu'au 1/50ème avec du chlorure de sodium pour injection.

Remarques concernant la posologie
1. Nombre des examens possibles avec un flacon: Nanocoll est conditionné en flacon multidose. Le contenu d'un flacon permet d'examiner jusqu'à 5 patients. La totalité du contenu technétié ne doit en aucun cas être administrée à un seul patient.

2. La solution isotonique de chlorure de sodium nécessaire pour une éventuelle dilution de la préparation technétiée doit être stérile et apyrogène, ne doit pas contenir de substances bactériostatiques ou d'agents conservateurs, et ne doit pas provenir d'un conteneur en plastique, mais d'un conteneur en verre (ampoule de verre).

Nanocoll est destiné à l'administration intraveineuse ou sous-cutanée unique. Une éventuelle répétition de l'examen ne doit être envisagée qu'après au moins 36 à 48 heures.

Afin de réduire au minimum la radioexposition de la vessie et des organes du bassin, le patient sera prié – en tenant compte de son état cardiovasculaire – de boire beaucoup avant et après l'administration de la préparation et de vider sa vessie aussi souvent que possible. Dans ce contexte, on lui indiquera également les précautions à prendre pour l'évacuation de ses excrétions.

Radioexposition
La radioexposition estimée pour divers organes est basée sur l'adulte de référence selon le protocole MIRD et les valeurs S MIRD, et a été calculée à partir des données biologiques de prélèvements d'organes et de sang.

Organe	Radioénergie absorbée après injection intraveineuse de 500 MBq [µGy/MBq]
Foie	78,0
Paroi vésicale	25,0
Rate	18,0
Moelle rouge	14,0
Ovaires	3,2
Testicules	1,1
Corps entier	5,1

Avec ce produit, la radioexposition effective pour une dose sous-cutanée de 110 MBq correspond à 0,50 mSv (chez une personne pesant 70 kg). Pour une administration sous-cutanée de 110 MBq, la dose de radiations typique est de 64,9 mGy pour l'organe cible (ganglions lymphatiques) et de 1320 mGy pour l'organe critique (site d'injection).

Contre-indications
Hypersensibilité avérée à l'albumine sérique humaine native, ainsi qu'à l'albumine sérique humaine colloïdale non marquée ou marquée au ^{99m}Tc, ou antécédents d'une telle hypersensibilité.

Dans le cas d'une lymphostase, l'utilisation de radiocolloïdes devra de manière générale être évitée, étant donné que la forte perturbation du transport du radiodiagnostic à partir du site d'injection ne permet pas d'obtenir des scintigrammes lymphatiques concluants.

Une lymphoscintigraphie est strictement contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'une éventuelle concentration dans les ganglions lymphatiques pelviens.

Pendant l'allaitement.

Mises en garde et précautions
Les produits radiopharmaceutiques doivent être manipulés avec le plus grand soin, et en respectant strictement les mesures de radioprotection, afin de réduire au minimum la radioexposition du patient et du personnel soignant.

Toute application d'un produit radiopharmaceutique chez un patient relève exclusivement de la compétence et de la responsabilité d'un médecin. Un emploi est justifié uniquement si son avantage dépasse les risques liés à la radioexposition. Dans tous les cas, l'administration doit être effectuée en respectant les règles de précaution contre les rayonnements. La possibilité d'une grossesse devra être exclue chez les femmes en âge de procréer.

Parce que la possibilité de réactions d'hypersensibilité, dont réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères, susceptibles de mettre la vie en danger ou létales doit toujours être envisagée, les patients doivent être surveillés de près pendant l'administration du produit et pendant la scintigraphie, et tous les médicaments et équipements requis en cas d'incident anaphylactique doivent être tenus à disposition (antihistaminiques, corticostéroïdes d'administration intraveineuse, médicaments et matériels d'assistance circulatoire, réanimation). Posologie chez l'enfant et l'adolescent: voir «Posologie/Mode d'emploi».

Une lymphoscintigraphie est déconseillée chez les patients présentant une obstruction lymphatique totale en raison du risque de formation d'une nécrose due aux radiations au site d'administration.

L'albumine contenue dans Nanocoll est produite à partir de plasma humain. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/l'élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments

préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'agents infectieux.

Aucun cas de transmission par des produits à base d'albumine fabriqués conformément aux procédés et aux spécifications de la Pharmacopée Européenne n'a été documenté.

Il est recommandé de documenter le nom de la préparation et le numéro du lot lors de chaque administration de Nanocoll à un patient, pour établir un rapport entre le patient et le numéro du lot de la préparation.

Interactions

Les produits de contraste iodés utilisés en lymphographie peuvent perturber les examens lymphoscintigraphiques effectués avec Nanocoll.

En conséquence, les substances de ce type ou d'autres substances ne devraient pas être administrées en même temps que la préparation technétiée, ni à bref intervalle avec celle-ci, sauf si l'objectif de l'examen exige un tel procédé. En tout cas, la médication appliquée devra être prise en compte pour l'interprétation des scintigrammes.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Nanocoll est contre-indiqué pendant la grossesse et une grossesse doit être exclue avec certitude avant l'examen.

Allaitement

Chez la mère qui allaite, un examen à but diagnostic effectué avec Nanocoll marqué au ^{99m}Tc devrait, autant que possible, être reporté à la période après le sevrage. Si un examen pendant la période d'allaitement devait s'avérer absolument nécessaire, l'allaitement sera interrompu pendant 24 heures après l'injection.

Evaluer la possibilité d'autres procédés d'examen n'utilisant pas de radiations ionisantes.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants de Nanocoll/colloïde d'albumine marqué au ^{99m}Tc sont connus:

Troubles du système immunitaire
Réactions d'hypersensibilité, choc anaphylactique.

Troubles de la fonction cardiaque
Tachycardie.

Troubles des vaisseaux
Chute de tension, collapsus circulatoire.

Troubles généraux et accidents liés au site d'injection
Frissons.

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité avec frissons, tachycardie et chute de tension peuvent apparaître après l'administration unique ou répétée de préparations à base d'albumine sérique humaine agrégée. Dans des cas isolés, ces réactions peuvent aller jusqu'au choc anaphylactique avec collapsus circulatoire (voir «Mises en garde et précautions»).

De plus, dans des cas isolés, des réactions comme celles apparaissant après l'injection d'un colloïde (effet colloïdal) et décrites dans la littérature pour le colloïde d'or Au-198, le colloïde In-113 et le colloïde de soufre Tc-^{99m}, sont possibles. De telles réactions apparaissent rarement et sont plutôt dues à l'état physiopathologique du patient qu'au produit. Pour les effets indésirables potentiels par radioexposition, voir «Mises en garde et précautions» et «Indications de radioprotection».

Pour les informations concernant le risque d'infection voir chapitre «Mises en garde et précautions».

Surdosage

Si la préparation est utilisée conformément aux recommandations, un surdosage n'est pas à craindre. Dans le cas d'un surdosage accidentel, la radioexposition accrue qui en résulte devrait diminuer rapidement du fait de la courte demi-vie du ^{99m}Tc (6,02 heures). Toutefois, il est improbable que l'élimination de la radioactivité puisse être sensiblement accélérée par une diurèse forcée, les nanocolloïdes d'albumine technétiés n'étant pratiquement pas éliminés par l'urine et les selles.

Propriétés/Effets

Code ATC: V09DB01

Propriétés physico-chimiques

Le technétium 99m est obtenu au moyen d'un générateur 99Mo/^{99m}Tc. Indépendamment de sa liaison à l'albumine sérique humaine agrégée, le ^{99m}Tc se désintègre en ^{99}Tc (quasi stable) par transition isomérique en émettant des rayons gamma avec une demi-vie de 6,02 heures. Le rayonnement gamma important pour le diagnostic scintigraphique a une énergie de 140,5 keV (89%).

Pharmacodynamie

Nanocoll est un nanocolloïde obtenu à partir d'albumine sérique humaine, qui se distingue par la très petite taille de ses particules, similaire à celle du colloïde Au-198. La taille typique des particules du colloïde technétié est <80 nm (<0,08 µm).

L'effet majeur du produit pour la scintigraphie de la moelle osseuse et du système lymphatique réside dans l'absorption des particules d'albumine marquée au ^{99m}Tc du nanocolloïde par la moelle osseuse après administration intraveineuse, ou par les vaisseaux lymphatiques après administration sous-cutanée. Les segments de moelle osseuse et les vaisseaux lymphatiques présentant un comportement d'absorption modifié, par exemple dans le cas du remplacement de la moelle rouge par de la moelle jaune ou des tissus étrangers (par exemple des métastases) ou dans le cas d'une obstruction des vaisseaux lymphatiques afférents, apparaissent comme des zones à l'activité absente ou réduite. Toutefois, parce que les activités et les quantités de la substance administrée sont faibles pour les examens scintigraphiques, et que les particules sont de très petite taille, aucun effet pharmacodynamique au sens conventionnel du terme n'est à craindre pour Nanocoll marqué au ^{99m}Tc.

Pharmacocinétique

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Après administration intraveineuse, les particules d'albumine marquées au ^{99m}Tc sont phagocytées par les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse, et éliminées ainsi du flux sanguin. Une partie minime de la radioactivité est évacuée avec l'urine après être passée par les reins.

La radioactivité maximale est atteinte dans le foie et la rate environ 30 minutes après l'injection, et après 6 minutes déjà dans la moelle osseuse.

La protéolyse du colloïde commence immédiatement après son absorption par les phagocytes, et les produits de décomposition sont éliminés avec l'urine. La partie stockée dans la moelle osseuse représente environ 20% de la dose administrée. La voie utilisée n'est pas encore totalement élucidée.

Après injection sous-cutanée de Nanocoll, une importante partie de la dose administrée (30–40%) suit le liquide interstitiel jusqu'aux vaisseaux lymphatiques, parvient ainsi aux ganglions lymphatiques régionaux et aux principaux troncs lymphatiques, et est accumulée dans les cellules réticulaires des ganglions lymphatiques en bon état fonctionnel. Une partie de la dose administrée est phagocytée par des histiocytes au site d'injection. Une autre partie parvient dans le flux sanguin et est essentiellement accumulée dans les cellules SRE du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Des traces de la dose injectée sont éliminées par les reins.

Données précliniques

Chez le rat et la souris, aucun état pathologique particulier n'a été observé après l'injection intraveineuse d'une dose unique de 800 mg/kg (rat) ou 950 mg/kg (souris). Aucune réaction locale n'a été observée ni chez la souris ni chez le rat après l'injection sous-cutanée de 1 g/kg. Ces doses sont au moins 105 fois plus élevées que celles utilisées en médecine nucléaire à des fins de diagnostic. Aucune donnée sur le potentiel mutagène, cancérigène et tératogène de l'albumine sérique humaine colloïdale marquée au ^{99m}Tc n'est disponible jusqu'ici. Chez l'être humain, la nature du principe actif et les faibles quantités de substance administrées, généralement comme dose unique et uniquement à des fins de diagnostic font qu'aucun de ces effets n'est à craindre. Les dangers potentiels des radiations sont toutefois connus.

Remarques particulières

Stabilité

Si les recommandations de stockage sont respectées, la substance sèche se conserve 12 mois. La préparation ne doit plus être utilisée après la date de péremption. Pour les informations concernant la date de péremption/la stabilité après marquage voir «Procédé de marquage».

Remarques concernant le stockage

Conserver Nanocoll (substance sèche) à 2–8 °C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Remarques concernant la manipulation

Prescriptions pour le marquage

La préparation et la réalisation du marquage doivent être effectuées par un personnel qualifié, dans des conditions strictement aseptiques, strictement sans pénétration d'air et dans le respect des prescriptions de radioprotection.

Procédé de marquage

Placer le flacon-ampoule contenant la substance sèche dans un conteneur en plomb.

Selon l'activité mesurée au préalable, ajouter à la substance sèche 1 à 5 ml de solution de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc], correspondant à 200 à 5500 MBq, au moyen d'une seringue à injection stérile en évitant toute pénétration d'air (ne pas utiliser de seringue aérée).

Sans retirer l'aiguille, compenser la surpression dans le flacon-ampoule en prélevant un volume identique de gaz de protection.

Dissoudre la substance sèche en agitant à plusieurs reprises tout en évitant la formation de mousse, et laisser reposer 30 minutes à température ambiante.

Mesurer avec précision la radioactivité du contenu technétié du flacon, inscrire la date, l'heure, l'activité totale et le volume sur l'étiquette correspondante et la coller sur le flacon.

Utiliser la suspension colloïdale prête à l'emploi dans les 6 heures qui suivent; pendant cette période, la conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Pour une répartition régulière des particules lors d'un prélèvement, agiter légèrement la suspension avant toute aspiration, en évitant la formation de mousse, afin de l'homogénéiser.

Pour la lymphoscintigraphie, ne pas utiliser pour le marquage plus de 1 ml d'éluat non dilué du générateur, afin d'éviter une agglutination des particules colloïdes due à la présence d'ions d'aluminium. En cas de besoin, diluer au sérum physiologique.

Contrôle de la qualité

La qualité du marquage est déterminée par chromatographie ascendante sur couche mince (Varian SA TLC):

Support: Varian SA TLC (2 bandelettes de 12 cm; déposer une petite goutte de la préparation à 2,5 cm de l'extrémité inférieure).

Solvant: méthanol:eau, 85:15 v/v.

Durée: 25 à 30 minutes (à environ 7 cm de l'origine; retirer la bandelette de la cuve et la faire sécher).

^{99m}Tc (nanocolloïde): ≥95%.

Rf: 0,0 à 0,1.

Réalisation de la chromatographie

1. Verser le mélange 85:15 méthanol:eau jusqu'à 1 cm au-dessus du fond de la cuve pour chromatographie; couvrir la cuve pour permettre à la vapeur du solvant de se répartir de façon régulière.

2. Marquer un repère au crayon à 3 cm de l'extrémité inférieure d'une bandelette ITLC/SG, et un autre repère à l'encre à 15 cm au-dessus de cette ligne. Le trait au crayon indique le point où l'échantillon doit être appliqué. L'encre se met à migrer lorsque la phase mobile a atteint la ligne de couleur, indiquant la nécessité de stopper l'élution.

3. A 12 cm au-dessus du premier trait au crayon (Rf 0,8), marquer un repère supplémentaire au crayon (ligne de découpe).

4. Avec une seringue de 1 ml munie d'une aiguille, appliquer un échantillon de 10–20 µl de la solution injectable prête à l'emploi sur le premier trait au crayon. Ne pas laisser sécher le dépôt, mais placer immédiatement la bandelette dans la cuve à chromatographie et couvrir celle-ci. La bandelette ne doit en aucun point entrer en contact avec les parois de la cuve.

Remarque: 10–20 µl d'échantillon devraient donner un point de 7 à 10 mm de diamètre. Les échantillons de moindre volume donnent des résultats peu fiables concernant la pureté radiochimique.

5. Dès que le front du solvant a atteint le trait à l'encre, retirer la bandelette de la cuve et la laisser sécher.

6. Découper la bandelette à la position de découpe marquée au crayon et mesurer la radioactivité de chacune des deux parties au moyen d'un appareil de comptage adéquat. Le comptage pour les deux parties devrait être effectué en l'espace d'un minimum de temps et dans des conditions aussi similaires que possible. Le pertechnétate [^{99m}Tc] libre et d'autres complexes hydrophiles de technétium migrent (Rf 0,8 à 1,0).

7. Calculer la qualité du marquage au moyen de la formule suivante:

% Pureté radiochimique = activité partie inférieure : activité partie inférieure + supérieure × 100.

La pureté radiochimique doit être de ≥95%.

Les solutions présentant une qualité de marquage inférieure à 95% ne doivent pas être utilisées.

Remarques à propos des prescriptions pour le marquage

1. Pour le marquage au ^{99m}Tc, seul l'emploi d'éluats de générateurs homologues et admis à la vente en Suisse est autorisé. La qualité des éluats utilisés pour le marquage doit être conforme aux exigences de la Ph. Eur. ou de l'USP en vigueur. Les éluats doivent notamment être stériles, exempts d'oxydants et avoir une teneur en aluminium inférieure à 5 ppm.

2. Afin de garantir la qualité de marquage requise (voir ci-dessus), l'éluat à ajouter au produit lyophilisé ne devrait pas être utilisé plus de 6 heures après élution, et l'élution préalable du générateur ne doit pas remonter à plus de 24 heures.

3. En cas de besoin, l'éluat de pertechnétate [^{99m}Tc] doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium isotonique (pour la qualité, voir «Remarques concernant la posologie») jusqu'à obtention de l'activité voulue.

4. Pour les prescriptions et recommandations concernant le stockage, l'utilisation et l'élimination du générateur de [^{99m}Tc], veuillez vous reporter à l'information spécialisée fournie avec le dispositif.

Protection contre les radiations
En Suisse, l'emploi de substances radioactives chez l'être humain est soumis à la dernière version en vigueur de l'Ordonnance sur la radioprotection. En conséquence, l'utilisation de radiopharmaceutiques est permise uniquement aux personnes disposant d'une autorisation correspondante de l'Office fédéral de la santé publique. Les recommandations de protection des directives susmentionnées doivent être observées lors du maniement et de l'élimination des déchets de substances radioactives, afin d'éviter toute charge radiative inutile du personnel et des patients.

Les flacons périmés (encore fermés) de Nanocoll contenant la substance lyophilisée ne sont pas radioactifs et peuvent être éliminés avec les déchets ordinaires de laboratoire.

Numéro d'autorisation
47657 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
GE Healthcare AG, Opfikon.

Mise à jour de l'information
Octobre 2010.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2011 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [30.06.2011]